

Metformine et déficit en vitamine B12 : un effet secondaire à ne pas méconnaître

I. MOTAIB¹, G. EL MGHARI¹, N. EL ANSARI¹

RÉSUMÉ

La metformine est le traitement de première ligne chez les patients diabétiques de type 2, du fait de ses avantages prouvés et de sa bonne tolérance. Cependant, elle est responsable d'un déficit en vitamine B12 de mécanisme encore mal connu et dont le diagnostic – après exclusion des autres étiologies – repose sur l'association d'arguments anamnestiques (traitement au long cours par la metformine), cliniques (signes neurologiques, ou cognitifs), et biologiques (anomalies hématologiques, baisse du taux sérique de vitamine B12, élévation de l'homocystéinémie et de l'acide méthylmalonique sérique). En l'absence de recommandations claires et à partir d'une observation clinique, l'objectif de cette mise au point est de présenter les faits saillants de la littérature en termes de dépistage, de diagnostic et de prise en charge du déficit en vitamine B12 induit par la metformine.

MOTS-CLÉS : metformine, vitamine B 12, cobalamine, carence, homocystéine, acide méthyl-malonique.

I. - INTRODUCTION

La metformine est un antidiabétique non insulinique qui appartient à la classe des biguanides et qui est largement utilisée en pratique clinique depuis plus de cinquante ans. Elle diminue la production hépatique de glucose, améliore la sensibilité à l'insuline en potentialisant son effet sur la captation musculaire et adipocytaire du glucose, et réduit son absorption au niveau intestinal. Elle représente actuellement le traitement de première ligne chez les patients diabétiques de type 2 (1), du fait de ses avantages prouvés et de sa bonne tolérance. Les troubles gastro-intestinaux sont les effets secondaires les plus fréquents ; l'acidose lactique, redoutable, est exceptionnelle.

Le déficit en vitamine B12 (ou cobalamine), bien que décrit dès les premières années de mise sur le marché de la metformine (2, 3), reste un effet secondaire moins bien connu. Il peut être à l'origine de troubles hématologiques, neurologiques, cognitifs, digestifs, et d'une augmentation de l'homocystéine sérique totale, considérée comme un facteur de risque de micro- et de macro-angiopathie (4, 5).

Un traitement par la metformine peut donc être une cause iatrogène d'exacerbation d'une neuropathie périphérique diabétique chez des patients ayant un déficit en vitamine B12 (6). En l'absence de recommandations publiées, l'intérêt de dépister un déficit en vitamine B12 chez les patients sous metformine est discuté. Cependant, les cliniciens doivent avoir à l'esprit l'existence de cette association.

À travers une observation clinique, l'objectif de cette mise au point est de présenter les faits saillants de la littérature en termes de diagnostic, de prise en charge et de dépistage du déficit en vitamine B12 induit par la metformine.

¹ Service d'Endocrinologie, Diabétologie et Maladies Métaboliques, Laboratoire de recherche de Pneumo-Cardio-Immunopathologie et Métabolisme PCIM, Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marrakech, Université cadí Ayyad. CHU Mohamed VI, rue el Mostachfa, Gueliz, 40 000 Marrakech.

II. - OBSERVATION

Mr B. A., âgé de 54 ans, sans autre antécédent pathologique qu'un diabète connu depuis 15 ans et traité par insuline et metformine (2 g/j), se présente pour des paresthésies insomniantes des 4 membres, de caractère bilatéral et symétrique, à type d'engourdissement, de fourmillements et de sensations de décharges électriques. L'examen clinique retrouve une diminution de la force musculaire globale et une abolition des réflexes ostéo-tendineux, avec une sensibilité conservée, et un score « DN4 » (douleur neuropathique en 4 questions) à 7/10. L'électromyogramme est en faveur d'une neuropathie axonale sévère d'origine diabétique.

Le bilan biologique montre une anémie à 10 g/dl d'hémoglobine de type macrocytaire (106 fL) et une hémoglobine glyquée à 8,2 %. La fonction hépatique et la fonction rénale sont normales. Devant l'anémie macrocytaire, un dosage de la vitamine B12 est réalisé et montre un taux bas à 132 pg/ml. Le bilan étiologique pratiqué permet d'éliminer le diagnostic de maladie de Biermer (fibroscopie digestive haute normale, négativité des anticorps anti-facteur intrinsèque et anti-cellule pariétale).

Un déficit en vitamine B12 secondaire à la prise prolongée de metformine est suspecté chez ce patient, motivant l'arrêt de la metformine et une supplémentation en vitamine B12 par voie injectable. L'évolution est marquée par une normalisation de l'hémogramme (hémoglobine à 13 g/dl, volume globulaire moyen à 89 fL) et par la régression des paresthésies.

III. - DISCUSSION

A) Prévalence du déficit en vitamine B12 induit par la metformine

En 1969, Berchtold décrit pour la 1^{ère} fois une altération de l'absorption intestinale de la vitamine B12 induite par la metformine (7), et le premier cas de déficit en vitamine B12 due à une prise prolongée de metformine est rapporté en 1980 (8). Dans les décennies qui suivent, des études observationnelles et interventionnelles démontrent le lien de causalité entre la prise de metformine et le déficit en vitamine B12 (2, 9, 10, 11), ces études rapportant une prévalence de 6 à 10 %. Dans certaines études, jusqu'à 30 % des patients traités par metformine présentent une altération de l'absorption de vitamine B12, et entre 14 et 30 % ont une baisse des taux sériques de vitamine B12 (3, 12, 13).

Dans une étude analytique réalisée à partir des résultats de l'enquête NHANES (*National Health and Nutrition Examination Survey*) dans la population américaine, 1 621 sujets étaient diabétiques de type 2 et 575 d'entre eux (35,5 %) étaient sous metformine. La prévalence de la carence en vitamine B12 était de 5,8 % chez les diabétiques sous metformine contre 2,4 % chez ceux n'en recevant pas et 3,3 % chez les non diabétiques ; par ailleurs, la supplé-

mentation en vitamine B12 chez les sujets diabétiques n'a pas permis de réduire la prévalence du déficit, alors qu'elle a été réduite de 2/3 chez les sujets non diabétiques (11).

B) Mécanisme du déficit en vitamine B12 induit par la metformine

Le mécanisme responsable du déficit en vitamine B12 induit par la metformine n'est pas clairement défini. La metformine agirait à différents niveaux : l'absorption iléale du complexe facteur intrinsèque-vitamine B12, la motilité gastro-intestinale, la flore bactérienne, les taux circulants de facteur intrinsèque (3, 6, 14).

La metformine exercerait un effet antagoniste sur l'activité calcium-dépendante de la membrane iléale, entraînant une inactivation de l'absorption du complexe facteur intrinsèque-vitamine B12 (14). Cette même étude a montré que la supplémentation en calcium permettait de normaliser l'absorption du complexe facteur intrinsèque-vitamine B12, sans pour autant augmenter le taux sérique de vitamine B12, ce qui traduit l'implication d'autres facteurs.

Une étude a analysé l'effet de la metformine sur l'absorption et la distribution tissulaire de la vitamine B12 chez des rats ayant reçu une dose quotidienne de metformine par voie sous-cutanée pendant 3 semaines. Les résultats de cette étude ont montré une baisse de la concentration plasmatique de vitamine B12 de 22 % par rapport aux rats témoins ne recevant pas de metformine. La quantité de vitamine B12 dans le foie était plus élevée de 36 % chez les rats traités par la metformine, alors que la teneur en vitamine B12 dans le rein était plus faible de 34 %. Aucune différence n'a été retrouvée dans la quantité de vitamine B12 absorbée, ce qui suggère que la metformine n'aurait pas d'effet sur la diminution de l'absorption de la vitamine B12, mais modifierait la distribution tissulaire de cette vitamine (15).

Un deuxième mécanisme, largement décrit, est celui de non dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses, notamment l'haptocorrine (NDB12PP). Ce syndrome est appelé également « syndrome de mal-digestion des cobalamines alimentaires ». La dissociation des protéines porteuses permet la libération de la vitamine B12, et donc sa liaison au facteur intrinsèque et son absorption iléale. Plusieurs étiologies peuvent en être la cause comme la gastrite atrophique, liée ou non à une infection par *Helicobacter pylori*, et l'ingestion à long terme d'antiacides ou de biguanides, dont la metformine (16).

Le risque accru de déficit en vitamine B12 induit par l'utilisation de la metformine a été souligné dans une étude cas-témoin, ayant comparé 155 patients sous metformine ayant un déficit en vitamine B12, à 311 patients sous metformine sans déficit en vitamine B12. Une corrélation positive a été retrouvée entre la dose et la durée du traitement par metformine et le déficit en vitamine B12 : pour une durée de traitement de 3 ans et plus *versus* moins de 3 ans, l'*odds ratio* (OR) ajusté était de 2,39 (intervalle de confiance [IC] 95 % : 1,46 à 3,91). Après élimination des

patients ayant des taux « limites » de vitamine B12, la dose de metformine est restée le facteur de risque indépendant le plus important : chaque accroissement d'un gramme de metformine par jour est associé à un OR de 2,88 (IC 95 % : 2,15 à 3,87) (17). L'effet dose-dépendant a été souligné dans une étude comparative japonaise ayant montré une relation inverse entre la dose de metformine et la concentration en vitamine B12 ($P=0,02$; ρ de Spearman = -0,30) (18).

C) Diagnostic positif du déficit en vitamine B12

Les troubles hématologiques et neuropsychiatriques sont les deux principales manifestations cliniques du déficit en vitamine B12. La macrocytose est un signe tardif et peut être masquée par un déficit en fer associé. Les réserves en vitamine B12 dans l'organisme sont importantes (2 500 μg) par rapport aux besoins (2 $\mu\text{g}/\text{j}$), c'est pourquoi la carence en vitamine B12 ne se manifeste qu'après plusieurs années, 12 à 15 ans en général. Ce déficit se développe donc en plusieurs étapes, d'abord l'épuisement des réserves, suivi d'un trouble métabolique fonctionnel puis l'installation des manifestations cliniques (19).

En l'absence de consensus concernant l'indication de la surveillance du taux de vitamine B12 chez les diabétiques sous metformine, certains auteurs suggèrent de rechercher une carence en vitamine B12 chez tous les diabétiques sous metformine, présentant un des signes suivants (20) :

- Présence d'anomalies morphologiques sur le frottis sanguin : macrocytose (VGM > 100 fL) avec ou sans anémie ; présence de polynucléaires neutrophiles de grande taille à noyaux polylobés (6 à 12 lobes) ;
- Manifestations neuropsychiatriques inexplicables, en particulier une démence, une ataxie sensorielle ou des paresthésies, et l'aggravation d'une neuropathie périphérique diabétique connue (6, 21) ;
- Les sujets âgés sous metformine au long cours (3 à 4 ans), sous forte dose (2 g par jour), tout particulièrement en cas de présence d'une neuropathie périphérique, avec ou sans manifestations hématologiques de carence en vitamine B12, avec ou sans utilisation quotidienne de médicaments antiacides (antagonistes des récepteurs H2, inhibiteurs de la pompe à protons) (22, 23).

Dosage de la vitamine B12 et de ses métabolites

Le dosage de la vitamine B12 est l'examen de choix vu son faible coût. Cependant, la sensibilité et la spécificité de ce test sont limitées, et plusieurs dosages sont nécessaires pour confirmer le déficit. Par ailleurs, les intervalles de référence du taux de la vitamine B12 sont variables en fonction de la méthode de dosage utilisée (électro-chimiluminescence ou dosage radio-immunologique) (24, 25).

Pour certains auteurs, le diagnostic de déficit en vitamine B12 est peu probable lorsque le taux est > 300 pg/mL (> 221 pmol/L) et possible lorsque le taux se situe entre 200 et 300 pg/mL (entre 148 et 221 pmol/L) ; un taux < 200 pg/mL (< 148 pmol/L) est considéré comme un taux bas, compatible avec un déficit en vitamine B12 (25, 26, 27).

D'autres auteurs considèrent qu'une carence en vitamine B12 ne peut être exclue chez les sujets ayant un taux de vitamine B12 à la limite inférieure, c'est-à-dire entre 156 et 400 pmol/L .

Les signes cliniques de la carence en vitamine B12 peuvent se voir chez des sujets ayant un taux de vitamine B12 dans l'intervalle de référence (> 156 pmol/L) (19). En outre, les sujets ayant des concentrations normales de vitamine B12 peuvent avoir des concentrations élevées d'acide méthylmalonique et d'homocystéine, et des concentrations basses d'holotranscobalamine, traduisant un déficit en vitamine B12 intracellulaire, qui est la forme métaboliquement active (19). La baisse de la concentration sérique d'holotranscobalamine est le marqueur le plus précoce d'une carence et traduit l'épuisement des réserves en vitamine B12 dans l'organisme (19).

En l'absence de recommandations de dépistage, les auteurs suggèrent de réserver le dosage de l'homocystéine sérique et de l'acide méthylmalonique à des situations de forte suspicion de carence en vitamine B12 (en particulier si la concentration de vitamine B12 est dans les limites de la normale) : anémie inexplicée, symptômes neuropsychiatriques inexplicés, manifestations gastro-intestinales (stomatite, anorexie, diarrhée), ou troubles gastro-intestinaux plus sévères (maladie de Crohn, infection par *H. pylori*, résection de l'estomac), personnes âgées, végétariens (19).

Par ailleurs, d'autres facteurs peuvent influencer les niveaux de l'homocystéine sérique et de l'acide méthylmalonique. L'élévation de la concentration sérique en homocystéine se voit en cas d'hyperhomocystéinémie génétique, de carence nutritionnelle ou d'insuffisance en cofacteurs de la vitamine B6 et des folates, en cas d'insuffisance rénale chronique, d'hypothyroïdie, de prise médicamenteuse (fibrates, acide nicotinique, méthotrexate, etc.) et de consommation de tabac, de café ou d'alcool (28). Les niveaux sériques d'acide méthylmalonique sont élevés en cas d'insuffisance rénale et d'hypovolémie. Enfin, une antibiothérapie entraînant des troubles de la flore intestinale peut diminuer le taux d'acide méthylmalonique sérique (27).

Le dosage de l'acide folique est souhaitable afin d'éliminer un déficit associé. Une concentration en folates sériques > 4 ng/mL permet d'exclure un déficit ; en l'absence d'anorexie ou de jeûne récent, un taux sérique < 2 ng/mL permet de poser le diagnostic de déficit en folates. Le dosage d'acide folique érythrocytaire doit être réservé aux patients ayant des valeurs limites (folates sériques entre 2 et 4 ng/mL), ou en cas de suspicion d'un déficit combiné en vitamine B12 et en folates, ou encore lorsque le dosage sérique de folates est ininterprétable (anorexie récente ou jeûne) (25).

Interprétation des résultats des tests biologiques (Figure)

Lorsque les concentrations sériques de folates et de vitamine B12 sont, respectivement, > 4 ng/mL et > 300 pg/mL , une carence des deux vitamines est peu probable et aucun test biologique supplémentaire n'est nécessaire (25, 27).

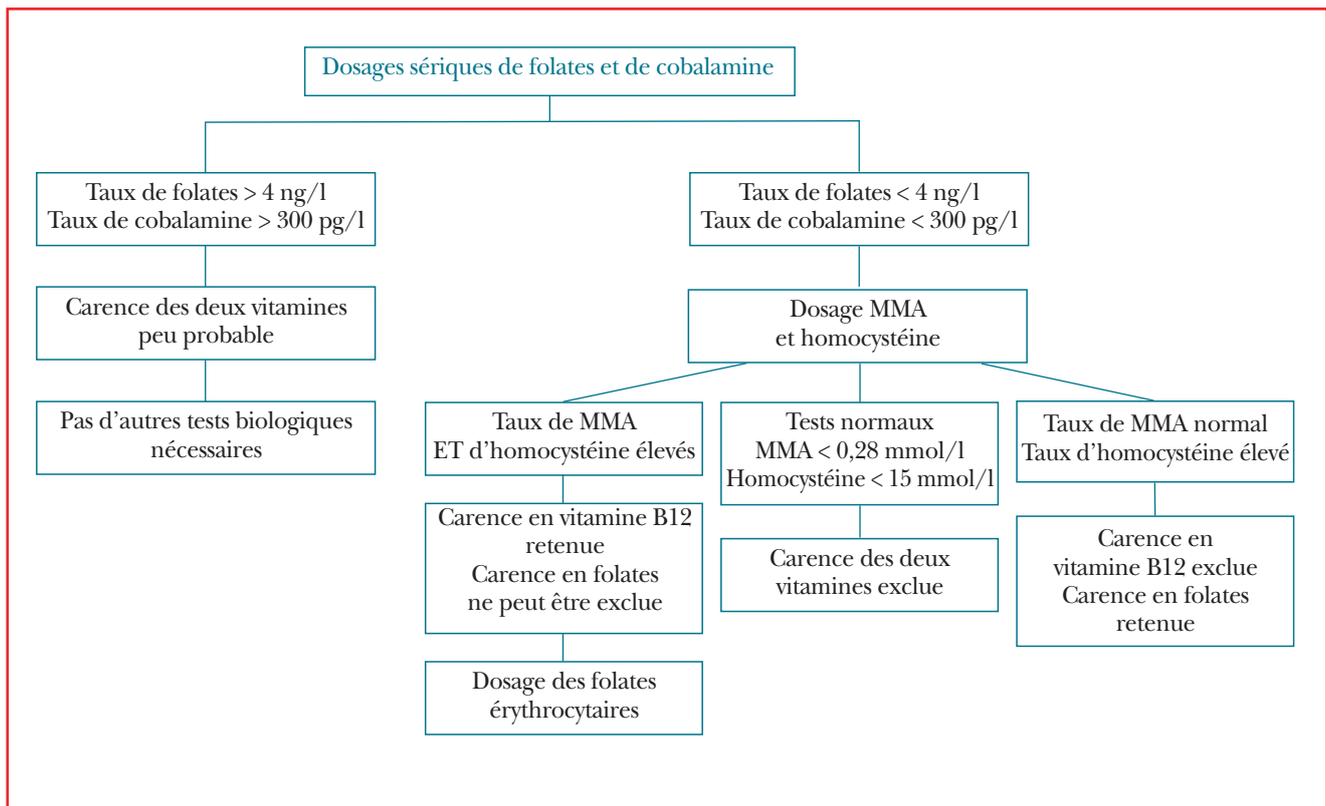


Fig. - Interprétation des dosages de vitamine B12, de ses métabolites et des folates.
MMA : acide méthylmalonique ; Htc : homocystéine.

Si les deux tests ne sont pas dans les normes ci-dessus, une évaluation des métabolites (acide méthylmalonique et homocystéine) devrait être réalisée :

- Si les résultats des deux tests sont normaux (acide méthylmalonique < 0,28 mmol/L et homocystéine < 15 mmol/L), une double carence est exclue.
- Si les concentrations des deux métabolites sont augmentées, la carence en vitamine B12 est confirmée, avec une sensibilité de 94 % et une spécificité de 99 % (29). Du fait des variabilités inter- et intra-individuelles, il est conseillé de refaire les dosages si les résultats sont peu élevés (20). Un dosage d'acide folique érythrocytaire peut également être utile, car une augmentation des taux d'acide méthylmalonique et d'homocystéine ne permet pas d'exclure une carence concomitante en folates.
- Si le taux d'acide méthylmalonique est normal et l'homocystéinémie élevée, la carence en acide folique est probable, avec une sensibilité de 86 % et une spécificité et 99 % (29), alors que la carence en vitamine B 12 peut être exclue.

Au total, ces données montent l'intérêt du dosage de l'acide méthylmalonique et de l'homocystéine ; elles montrent également la plus grande sensibilité d'une élévation des concentrations sériques de ces métabolites dans le diagnostic du déficit en vitamine B12 par rapport à celui de la carence en folates.

D) Diagnostic différentiel du déficit en vitamine B12 induit par la metformine

Après avoir confirmé le déficit en vitamine B12 chez un patient sous metformine, il est souhaitable d'éliminer les autres étiologies avant de retenir la metformine comme cause du déficit.

Les deux principaux diagnostics à éliminer sont l'anémie de Biermer et le syndrome de mal-digestion des cobalamines alimentaires. Représentant 15 à 30 % des cas, l'anémie de Biermer est secondaire à une destruction des cellules pariétales d'origine auto-immune, ce qui diminue progressivement la disponibilité du facteur intrinsèque, qui est indispensable à l'absorption de la vitamine B12. La détection d'auto-anticorps contre le facteur intrinsèque et les cellules pariétales permettent de faire le diagnostic avec une excellente spécificité (100 % en associant les deux marqueurs), mais avec une sensibilité imparfaite (70 %). Un taux sérique élevé de gastrine, un taux bas de pepsinogène I et un faible rapport des taux sériques pepsinogène I/pepsinogène II sont des marqueurs très sensibles de maladie de Biermer ; ils manquent de spécificité, mais peuvent aider à faire le diagnostic chez les patients dont les anticorps anti-facteur intrinsèque et anti-cellules pariétales sont négatifs (30).

L'autre diagnostic à éliminer est celui du syndrome de mal-digestion des cobalamines alimentaires, due à une non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses (30 à 50 % des cas) (31, 32). Hormis la prise prolongée de metformine, plusieurs facteurs ou pathologies peuvent être en cause : âge avancé, gastrite atrophique, infection à *Helicobacter pylori*, alcoolisme, insuffisance bilio-pancréatique, prise d'inhibiteurs de la pompe à protons ou d'antagonistes des récepteurs H2 (31). Les critères diagnostiques de ce syndrome sont un taux bas de vitamine B12 (< 200 pg/ml), l'absence de carence nutritionnelle en vitamine B12 (apport journalier > 2,5 µg par jour), et un test de Schilling « standard » (cyanocobalamine marquée au cobalt 58) normal ou un test de Schilling « modifié » (vitamine B12 radioactive liée à des protéines alimentaires) anormal. Ces tests n'étant pas disponibles en routine clinique, le syndrome de mal-digestion des cobalamines alimentaires demeure actuellement le plus souvent un diagnostic d'exclusion (31).

E) Traitement et prévention

Il n'y a pas de recommandations claires concernant la prise en charge du déficit en vitamine B12 induit par la metformine. Plusieurs auteurs proposent l'arrêt de la metformine (remplacé par un autre antidiabétique) (33) et l'administration de vitamine B12 orale ou injectable afin de normaliser les éventuelles anomalies hématologiques et prévenir la progression des symptômes cliniques, en particulier neuropsychiatriques (7, 8, 11). La voie parentérale est à privilégier en cas d'atteinte neurologique du fait du risque d'une irréversibilité des lésions. La dose de vitamine B12 parentérale proposée est de 1 mg par jour pendant une semaine, puis de 1 mg par semaine pendant quatre semaines (30). La symptomatologie neurologique s'améliore lentement sur plusieurs mois. Le degré d'amélioration est inversement corrélé à l'étendue et la durée de l'atteinte. La durée de supplémentation dépend de l'éviction du facteur déclenchant et, de ce fait, si le traitement par metformine est maintenu, une substitution appropriée par vitamine B12 doit également être maintenue.

Dans une revue Cochrane, les patients ayant reçu des doses élevées de vitamine B12 par voie orale (1 à 2 mg par jour) pendant 90 à 120 jours, avaient une amélioration des taux sériques de vitamine B12 similaire aux patients ayant reçu un traitement par voie parentérale, et ce indépendamment de l'étiologie du déficit en vitamine B12 (34).

Compte tenu de son faible coût et de sa facilité, la voie orale pourrait être le traitement de choix en cas d'anémie mégalo-blastique : la réticulocytose se produit généralement au bout de quelques jours et le taux d'hématocrite se normalise généralement en quelques semaines ; en revanche, un traitement par voie parentérale est nécessaire dans les atteintes neurologiques avancées (35, 36).

Une étude récente menée aux États-Unis entre 1999 et 2006 a montré que l'administration orale de vitamine B12 chez des patients sous metformine au long cours ne permettait pas de corriger les niveaux sériques de cette

vitamine (11). L'administration de vitamine B12 par voie orale n'a pas encore été entièrement validée en pratique clinique.

En cas de déficit infra-clinique en vitamine B12, il est suggéré, soit d'opter pour un traitement à la dose de 1 mg/j avec monitoring des marqueurs métaboliques (homocystéine et acide méthylmalonique), particulièrement chez les populations à risque élevé de carence clinique en vitamine B12, soit de proposer une surveillance clinique avec réévaluation périodique du taux de vitamine B12, d'homocystéine et d'acide méthylmalonique (34, 37).

En cas de déficit concomitant en acide folique, la supplémentation ne doit pas précéder celle de la vitamine B12. En effet, l'acide folique peut corriger partiellement les anomalies hématologiques de la carence en vitamine B12, mais aggrave les manifestations neurologiques par un mécanisme mal connu (38). La supplémentation en acide folique à la dose de 5 mg/j pendant huit semaines chez des hommes en surpoids et obèses, diabétiques de type 2 recevant de fortes doses de metformine (au moins 1,5 g par jour), a conduit à une augmentation significative des taux de folates sériques et de vitamine B12, et à une diminution de l'homocystéinémie, de la glycémie à jeun, de l'insulinémie et du HOMA (*H*omeostasis *M*odel *A*ssessment) (39). Une autre étude a montré que le traitement par la metformine augmentait l'homocystéinémie chez des diabétiques de type 2, en particulier chez les sujets de sexe masculin, et que l'administration concomitante d'acide folique empêchait ce processus (40). Ces résultats semblent prometteurs quant à l'effet préventif de la supplémentation en acide folique chez les diabétiques sous metformine, mais doivent être confirmés par des études de suivi au long cours.

En outre, la prescription d'acide folique doit se faire de manière prudente et en respectant les indications, du fait notamment d'une possible association au développement de certaines tumeurs comme le cancer de la prostate (41, 42).

La prévention d'une carence en vitamine B12 chez les patients diabétiques recevant de la metformine à long terme, passe par un dépistage répété du déficit. Il est recommandé de réaliser les tests de base à l'initiation du traitement par la metformine et à des intervalles réguliers ne dépassant pas 1 à 2 ans ; la baisse du taux de vitamine B12 sérique peut se voir dès le 3^{ème} mois de traitement par la metformine (6, 20, 43). Cependant, une telle surveillance (taux sériques de vitamine B12, d'homocystéinémie et d'acide méthylmalonique) est difficile à réaliser en pratique courante chez tous les patients diabétiques et son rapport coût-efficacité doit également être pris en considération (44).

F) Rationnel du dépistage du déficit en vitamine B12 induit par la metformine

Il faut souligner que la neuropathie induite par la carence en vitamine B12 précède l'apparition de l'anémie mégalo-blastique et que si cette dernière est réversible, la

neuropathie ne l'est pas, même après l'initiation de la substitution par la vitamine B12 (20, 44). De plus, le diagnostic différentiel avec les autres causes de déficit en vitamine B12 reste difficile à réaliser et nécessite des explorations biologiques qui augmentent le coût du dépistage. À noter également que chez un patient diabétique sous metformine, il est difficile de différencier les symptômes de la neuropathie induite par un déficit en vitamine B12 de ceux de la neuropathie diabétique (44).

Sur la base de ce constat, certains auteurs proposent l'administration d'une injection annuelle de 1 000 mg de vitamine B12 chez tout patient sous metformine au long cours, comme alternative pratique et rentable par rapport au dépistage d'un éventuel déficit. Une telle méthode assurerait la restitution des réserves en vitamine B12 pendant au moins 1 an, et le dépistage annuel par le dosage

de la vitamine B12 ne serait donc plus nécessaire (20, 44). Cependant, cette méthode n'a pas encore été évaluée et nécessite d'autres études pour être validée.

IV. - CONCLUSION

La carence en vitamine B12 induite par la metformine est fréquente. Le caractère irréversible de l'atteinte neurologique au cours de la carence en vitamine B12 souligne, d'une part, l'intérêt d'un diagnostic précoce se basant sur des arguments anamnestiques et cliniques associés à des dosages biologiques et, d'autre part, la nécessité de l'élaboration d'une stratégie de prise en charge et de dépistage de ce déficit chez les diabétiques sous metformine.

Conflit d'intérêt : aucun.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1) American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care*, Volume 37, Supplement 1, January 2014.
- (2) Tomkin GH, Hadden DR, Weaver JA, Montgomery DA. Vitamin-B12 status of patients on long-term metformin therapy. *Br Med J* 1971 ; 2 (5763) : 685-7.
- (3) Adams JF, Clark JS, Ireland JT, Kesson CM, Watson WS. Malabsorption of vitamin B12 and intrinsic factor secretion during biguanide therapy. *Diabetologia* 1983 ; 24 (1) : 16-8.
- (4) Lentz SR, Haynes WG. Homocysteine: is it a clinically important cardiovascular risk factor? *Cleve Clin J Med* 2004 ; 71 (9) : 729-34.
- (5) Satyanarayana A, Balakrishna N, Pitla S, Reddy PY, Mudili S, Lopamudra P, Suryanarayana P, Viswanath K, Ayyagari R, Reddy. Status of B-vitamins and homocysteine in diabetic retinopathy: association with vitamin-B12 deficiency and hyperhomocysteinemia. *PLoS One* 2011 ; 6 (11) : e26747.
- (6) Wile DJ, Toth C. Association of metformin, elevated homocysteine, and methylmalonic acid levels and clinically worsened diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 2010 ; 33 (1) : 156-61.
- (7) Berchtold P, Bolli P, Arbenz U, Keiser G. Disturbance of intestinal absorption following metformin therapy (observations on the mode of action of biguanides). *Diabetologia* 1969 ; 5 (6) : 405-12.
- (8) Callaghan TS, Hadden DR, Tomkin GH. Megaloblastic anaemia due to vitamin B12 malabsorption associated with long-term metformin treatment. *Br Med J* 1980 ; 280 (6225) : 1214-5.
- (9) de Jager J, Kooy A, Lehert P, Wulffélé MG, van der Kolk J, Bets D, Verburg J, Donker AJ, Stehouwer CD. Long term treatment with metformin in patients with type 2 diabetes and risk of vitamin B-12 deficiency: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2010 ; 340 : c2181.
- (10) Sahin M, Tutuncu NB, Ertugrul D, Tanaci N, Guvener ND. Effects of metformin or rosiglitazone on serum concentrations of homocysteine, folate, and vitamin B12 in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications* 2007 ; 21 (2) : 118-23.
- (11) Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS, Garn JV, Oakley Jr GP. Association of biochemical B12 deficiency with metformin therapy and vitamin B12 supplements: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Diabetes Care* 2012 ; 35 (2) : 327-33.
- (12) Wulffélé MG, Kooy A, Lehert P, Bets D, Ogterop JC, Borger van der Burg B, Donker AJ, Stehouwer CD. Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate and vitamin B12 in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *J Intern Med* 2003 ; 254 (5) : 455-63.
- (13) DeFronzo RA, Goodman AM. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med* 1995 ; 333 (9) : 541-9.
- (14) Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, Spungen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care* 2000 ; 23 (9) : 1227-31.
- (15) Greibe E, Miller JW, Foutouhi SH, Green R, Nexø E. Metformin increases liver accumulation of vitamin B12: an experimental study in rats. *Biochimie* 2013 ; 95 (5) : 1062-5.
- (16) Dali-Youcef N, André E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM* 2009 ; 102 (1) : 17-28.
- (17) Ting RZ, Szeto CC, Chan MH, Ma KK, Chow KM. Risk factors of vitamin B(12) deficiency in patients receiving metformin. *Arch Intern Med* 2006 ; 166 (18) : 1975-9.
- (18) Sato Y, Ouchi K, Funase Y, Yamauchi K, Aizawa T. Relationship between metformin use, vitamin B12 deficiency, hyperhomocysteinemia and vascular complications in patients with type 2 diabetes. *Endocrine Journal* 2013 ; 60 (12) : 1275-80.
- (19) Herrmann W, Obeid R. Causes and early diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Dtsch Arztebl Int* 2008 ; 105 (40) : 680-5.
- (20) Mazokopakis EE, Starakis IK. Recommendations for diagnosis and management of metformin-induced vitamin B12 (Cbl) deficiency. *Diabetes Res Clin Pract* 2012 ; 97 (3) : 359-67.
- (21) Bell DS. Metformin-induced vitamin B12 deficiency presenting as a peripheral neuropathy. *South Med J* 2010 ; 103 (3) : 265-7.
- (22) Qureshi S, Ainsworth A, Winocour P. Metformin therapy and assessment for vitamin B12 deficiency: is it necessary? *Practical Diabetes* 2011 ; 28 : 302-4.
- (23) Ruscini JM, Page RL 2nd, Valuck RJ. Vitamin B(12) deficiency associated with histamine(2)-receptor antagonists and a proton-pump inhibitor. *Ann Pharmacother* 2002 ; 36 (5) : 812-6.

- (24) Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B12) deficiency. *Blood* 2008 ; **112** (6) : 2214-21.
- (25) Antony AC. Megaloblastic anemias. In: Hematology: Basic principles and practice, 4th ed, Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, et al. (Eds), Churchill Livingstone, New York 2005, p. 519.
- (26) Matchar DB, McCrory DC, Millington DS, Feussner JR. Performance of the serum cobalamin assay for diagnosis of cobalamin deficiency. *Am J Med Sci* 1994 ; **308** (5) : 276-83.
- (27) Snow CF. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency: a guide for the primary care physician. *Arch Intern Med* 1999 ; **159** (12) : 1289-98.
- (28) Rosenson RS, Kang DS. Overview of homocysteine. Mise à jour Septembre 2014.
Disponible sur internet : <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-homocysteine>
- (29) Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *Am J Med* 1994 ; **96** (3) : 239-46.
- (30) Schrier SL. Diagnosis and treatment of vitamin B12 and folic acid deficiency. Mise à jour Octobre 2014.
Disponible sur internet : <http://www.uptodate.com/contents/etiology-and-clinical-manifestations-of-vitamin-b12-and-folate-deficiency>
- (31) Andres E, Serraj K, Mecili M, Kaltenbach G, Vogel T. The syndrome of food-cobalamin malabsorption: a personal view in a perspective of clinical practice. *J Blood Disord Transfus* 2010 ; **2** : 108. doi:10.4172/2155-9864.1000108.
- (32) Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, Noblet-Dick M, Maloïsel F, Schlienger JL, Blicklé JF. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004 ; **171** (3) : 251-9.
- (33) Liu KW1, Dai LK, Jean W. Metformin-related vitamin B12 deficiency. *Age Ageing* 2006 ; **35** (2) : 200-1.
- (34) Vidal-Alaball J, Butler CC, Cannings-John R, Goringe A, Hood K, McCaddon A, McDowell I, Papaioannou A. Oral vitamin B12 versus intramuscular vitamin B12 for vitamin B12 deficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 ; **3** : CD004655.
- (35) Institute of Medicine. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington, DC: National Academy Press; 1998.
- (36) Evatt ML, Mersereau PW, Bobo JK, Kimmons J, Williams J. Centers for Disease Control and Prevention. Why vitamin B12 deficiency should be on your radar screen. Mise à jour Avril 2011.
Disponible sur internet : <http://www.cdc.gov/ncbddd/b12/index.html>
- (37) Toh BH, Van Driel IR, Gleeson PA. Pernicious anemia. *N Engl J Med* 1997 ; **337** (20) : 1441-8.
- (38) Langan RC, Zawistoski KJ. Update on vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician* 2011 ; **83** (12) : 1425-30.
- (39) Gargari BP, Aghamohammadi V, Aliasgharzadeh A. Effect of folic acid supplementation on biochemical indices in overweight and obese men with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2011 ; **94** (1) : 33-8.
- (40) Mohammadi M, Amini M, Amini-rooay A, Rezvanian H, Kachuei A, Siyavash M. Effect of metformin and folic acid on plasma homocysteine level in type 2 diabetic patients. *Int J Med Sci* 2009 ; **1** : 88-90.
- (41) Hultdin J, Van Guelpen B, Bergh A, Hallmans G, Stattin P. Plasma folate, vitamin B12, and homocysteine and prostate cancer risk: a prospective study. *Int J Cancer* 2005 ; **113** (5) : 819-24.
- (42) Stevens VL, Rodriguez C, Pavluck AL, McCullough ML, Thun MJ, Calle EE. Folate nutrition and prostate cancer incidence in a large cohort of US men. *Am J Epidemiol* 2006 ; **163** (11) : 989-96.
- (43) Buvat DR. Use of metformin is a cause of vitamin B12 deficiency. *Am Fam Physician* 2004 ; **69** (2) : 264-6.
- (44) Mahajan R, Gupta K. Revisiting metformin: annual vitamin B12 supplementation may become mandatory with long term metformin use. *J Young Pharm* 2010 ; **2** (4) : 428-9.